

伝染病(感染症)のモデル

インフルエンザ、マラリア、はしか、AIDS などの伝染病がどのように人間集団中に広がるのか(感染者が増えるのか)は保健衛生上重要な問題。

保健衛生以外にも、天敵やウイルスを用いた、害虫・害獣駆除(生物防除)は、農林業の大問題の一つ。

- ウサギを駆除するためのウイルスの人為的導入
- ヨーロッパにおける狂犬病の拡大
- 害虫駆除のための天敵導入

伝染病感染患者は、保健当局による詳細なデータの蓄積がある

伝染病の拡大過程をより良く理解するための数理モデル

モデルの応用: 予防接種率の設定、感染者隔離政策などへの提言

伝染病(疫病)

歴史的に人類を苦しめてきた伝染病:

ペスト、天然痘、インフルエンザ、麻疹、等

感染者との接触(物理的・間接的を問わず)により感染が拡大

水平感染と垂直感染(母子感染)

罹患後、生涯免疫を持つものもたないものがある

伝染病のモデル:

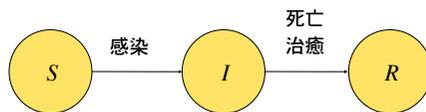
集団を症状に依存した幾つかの小集団に分割し、各々のダイナミクスを記述

Compartment models (Mathematical Epidemiology)

SIR モデル

Kermack McKendrick (1927) の古典的な伝染病のモデル

集団を 3 つのクラスに分割



Susceptibles: 感受性人口 感染可能者 免疫を持たず感染可能 (健康な人)	Infectious: 感染人口 感染者 接触した感染可能者に 病気を伝染	Removed: 隔離人口 感染後死亡、もしくは 免疫を獲得した人 (系から排除された人)
---	---	---

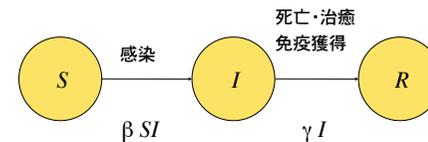
S, I, R の時間変化を数式で記述

致死的伝染病・生涯免疫がある伝染病のモデルとして適当

モデル

仮定 感受性人口は感染人口との接触により感染する。
接触率は、両者の密度の積に比例。

感染人口は一定の率で隔離人口に移る(治療もしくは死亡)



$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\beta SI & \beta: \text{感染率} \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I & \gamma: \text{隔離率} \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I & S + I + R = \text{const.} \end{aligned}$$

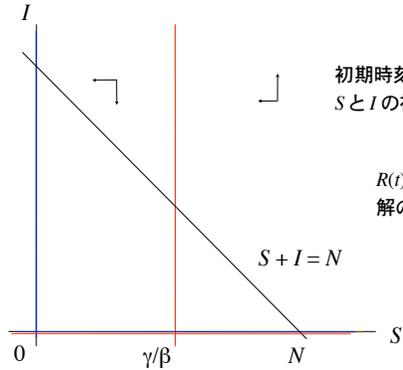
アイソクライン法

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI = 0$$

Sのヌルクライン: $S = 0$, or $I = 0$

$$\frac{dI}{dt} = (\beta S - \gamma)I = 0$$

Iのヌルクライン: $I = 0$, or $S = \gamma/\beta$



初期時刻で $R(0) = 0$ とすると
SとIの初期値は直線 $S(0) + I(0) = N$ 上

$R(t) = N - S(t) - I(t) \geq 0$ より
解の軌道は $S + I = N$ の下側

$$S + I = N$$

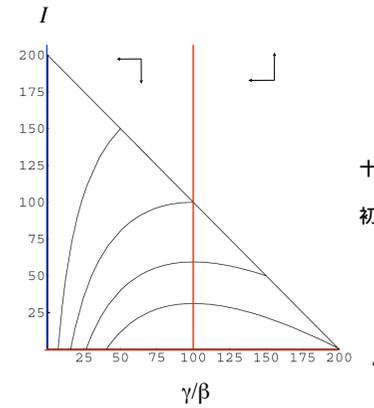
数値計算例 1

$\beta = 0.001, \gamma = 0.1$ 初期値 $(S_0, I_0, R_0) = (199, 1, 0)$

$(150, 50, 0)$

$(100, 100, 0)$

$(50, 150, 0)$



十分時間が経てば伝染病は終結 ($I = 0$)

初期値に依存して収束する状態は異なる

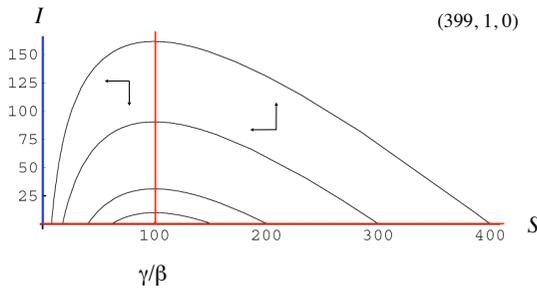
数値計算例 2

$\beta = 0.001, \gamma = 0.1$ 初期値 $(S_0, I_0, R_0) = (149, 1, 0)$

$(199, 1, 0)$

$(299, 1, 0)$

$(399, 1, 0)$



集団サイズ N が大きいほど、伝染病収束後の S は小さい

モデル解析

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI$$

総個体密度 $S + I + R$ は保存される(定数)

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I$$

$S(t) + I(t) + R(t) = S(0) + I(0) + R(0) = N$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I$$

本質的に2変数のダイナミクス

$$\frac{dI}{dt} = (\beta S - \gamma)I > 0$$

であれば、感染人口が増加(伝染病の侵入条件)

$$S > \gamma/\beta$$

伝染病発生時 $R(0) = 0, I(0) < 1$ であれば $S(0) \sim N$

集団サイズ $N \sim S(0)$ が閾値 γ/β よりも大きければ、伝染病は拡大

伝染病拡大の為の閾値

初期感受性人口密度 $S(0)$

$$S(0) > \gamma / \beta \quad \text{伝染病は拡大}$$

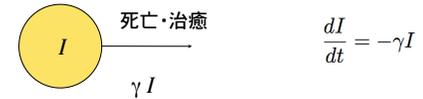
$$S(0) \beta / \gamma > 1 \quad \text{伝染病の閾値定理}$$

伝染病の**基本再生産数**: 感染者 1 人が、死亡もしくは免疫により系から取り除かれるまでに伝染病を感染させた人数に相当
 $R_0 = N \beta / \gamma$

β : 感染率、 γ : 隔離率 ($1/\gamma$ は伝染病の寿命に相当)

感染者 1 人が 1 人以上の感染可能者に病気を感染させると拡大 (2次感染)
 小集団よりも大集団 (大都市など) で伝染病が発生すると深刻な事態を招く

感染可能な期間



解は $I(t) = I(0)e^{-\gamma t}$

時刻 t まで生き残る確率 $p(t) = \frac{I(t)}{I(0)} = e^{-\gamma t}$

平均寿命 T は $T = \frac{\int t p(t) dt}{\int p(t) dt} = \frac{1}{\gamma}$ 伝染病の死亡率 γ の逆数

感染を免れた感受性人口

十分時間が経つと感染人口 I はゼロに収束。感染を免れたものはどれだけか?

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\beta SI & \frac{dS}{dR} &= -S/\rho & \rho &= \gamma / \beta \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I & R(0) &= 0 \text{ より、} & S(t) &= S(0) \exp[-R(t)/\rho] \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I \end{aligned}$$

$$S(\infty) + I(\infty) + R(\infty) = S(\infty) + R(\infty) = N \quad \because I(\infty) = 0$$

$$S(\infty) = S(0) \exp[-R(\infty)/\rho] = S(0) \exp[-(N - S(\infty))/\rho]$$

初期感染人口はごくわずか $I(0) \sim 0$ の時、 $S(0) \sim N$

$$S(\infty) = N \exp[-(N - S(\infty))/\rho] \quad N \text{ と } \rho \text{ が決まれば、} S(\infty) \text{ が決まる}$$

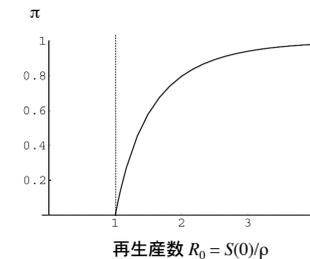
閾値理論と感染を免れた個体数

$$S(\infty) = N \exp[-(N - S(\infty))/\rho] \quad N \approx S(0)$$

感受性人口のうち実際に感染した個体の比率 π

$$\pi = 1 - \frac{S(\infty)}{S(0)} = 1 - \exp[-S(0)\pi/\rho] = 1 - \exp[-R\pi]$$

基本再生産数 $R_0 = S(0)/\rho$ を決めれば π が決まる



再生産数 R_0 が高いと
 ほぼすべての個体が感染

$S(0)$ が大きい、もしくは、
 $\rho = \gamma / \beta$ が小さい



伝染病の爆発的流行

予防策

基本再生産数 $R_0 = N\beta/\gamma < 1$ であれば、伝染病は拡大しない

N : 初期集団サイズ(感染可能者)

β : 感染率, γ : 隔離率 ($1/\gamma$ は伝染病の寿命に相当)

集団予防接種

伝染病拡大を防ぐために必要な予防接種率: p

$$R'_0 = (1-p)N\beta/\gamma < 1 \iff p > 1 - \frac{1}{R_0}$$

実質的な感受性人口

天然痘 $R_0 \sim 5, p \sim 80\%$

根絶に成功した唯一の伝染病

実例 1

17 世紀後半のイギリスのとある村でのペストの流行

村の住民 350 人のうち、感染を免れて生き残ったのは 83 人

261 人のうち、7 人が初期感染者、254 人が感染可能者

$$S(\infty) = 83, S(0) = 254, I(0) = 7, N = 261$$

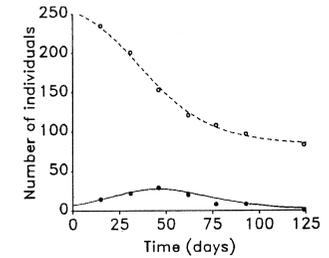
$$S(\infty) = N \exp[-(N - S(\infty))/\rho] \implies \rho = \gamma / \beta = 159$$

データ(右図)に合致するように γ を選ぶと、

$$\gamma = 0.0090 \text{ per day}$$

実際ペストの感染期間は 11 日。

$1/11 = 0.0091 \text{ per day}$ は γ と一致している



Brown and Rothery 1994 より

実例 2

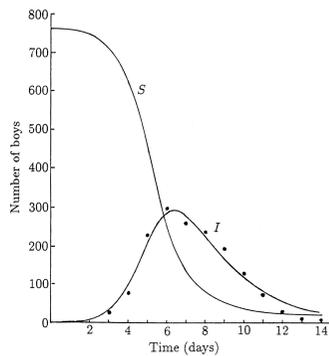
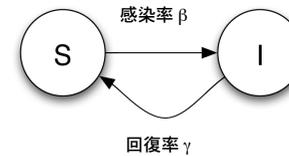


Fig. 19.3. Influenza epidemic data (*) for a boys boarding school as reported in British Medical Journal, 4th March 1978. The continuous curves for the infectives (I) and susceptibles (S) were obtained from a best fit numerical solution of the SIR system (19.1)-(19.3); parameter values $N = 763, S_0 = 762, I_0 = 1, \rho = 202, r = 2.18 \times 10^{-3}/\text{day}$. The conditions for an epidemic to occur, namely $S_0 > \rho$ is clearly satisfied and the epidemic is severe since R/ρ is not small.

Murray 1993 より

SIS モデル

免疫獲得が無い伝染病のモデル



感染人口 I は回復率 γ で回復、再び感受性人口 S となる

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + \gamma I$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I$$

$$S + I = N = \text{const.}$$

本質的に 1 変数のダイナミクス

SIS 解析

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\beta SI + \gamma I \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I \end{aligned} \quad S + I = N = \text{const.}$$

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= \beta(N - I)I - \gamma I \\ &= (\beta N - \gamma) \left(1 - \frac{I}{N - \gamma/\beta}\right) I \end{aligned}$$

内的自然増加率 $r = \beta N - \gamma$ 、環境収容量 $K = N - \gamma/\beta$ のロジスティック増殖

SIS 振る舞い

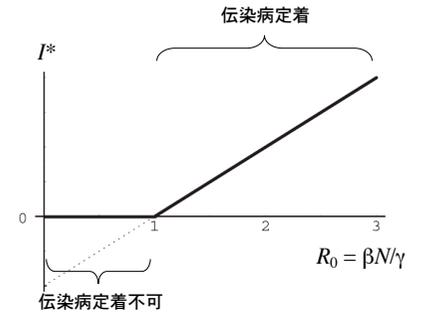
内的自然増加率 $r = \beta N - \gamma$ 、環境収容量 $K = N - \gamma/\beta$ のロジスティック増殖

$\beta N/\gamma > 1$ の場合 (再生産数 $R_0 > 1$)

感染人口密度は $I^* = (\beta N - \gamma)/\beta$ へ収束 $S \rightarrow S^* = \gamma/\beta$ へ収束

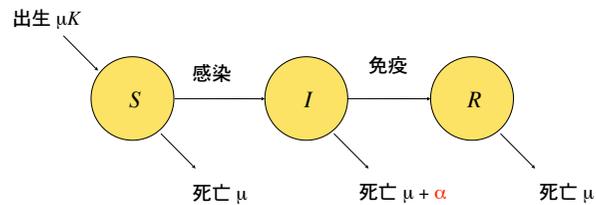
$\beta N/\gamma < 1$ の場合 (再生産数 $R_0 < 1$)

感染人口密度は $I^* = 0$ へ収束
 $S \rightarrow S^* = N$ へ収束



SIR モデル + 人口動態

SIR モデルに個体の出生・死亡を組み込む



α : 感染による死亡率増加分

$$\frac{dS}{dt} = \mu K - \beta SI - \mu S$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \mu I - \alpha I - \gamma I$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R$$

$$\frac{d}{dt}(S + I + R) = \mu(K - S - I - R) - \alpha I$$

$\alpha = 0$ の時、総密度 $S + I + R$ は K へ収束

解析 1

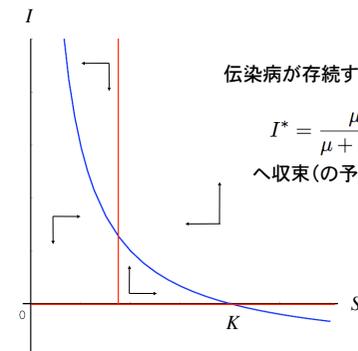
アイソクライン法による解析

$$\frac{dS}{dt} = \mu K - (\beta I + \mu)S = 0$$

$$\frac{dI}{dt} = (\beta S - \mu - \alpha - \gamma)I = 0$$

$$I = \frac{\mu}{\beta} \left(\frac{K - S}{S} \right)$$

$$S = \frac{\mu + \alpha + \gamma}{\beta}, I = 0$$



伝染病が存続する非自明な平衡点

$$I^* = \frac{\mu K}{\mu + \alpha + \gamma} - \frac{\mu}{\beta}$$

へ収束 (の予感)

$$\frac{\mu + \alpha + \gamma}{\beta} < K$$

解析 2

再生産数に依存するダイナミクス

$$R_0 = \frac{\beta K}{\mu + \alpha + \gamma} > 1 \quad \text{伝染病が持続 } I \rightarrow I^* > 0$$

$$R_0 = \frac{\beta K}{\mu + \alpha + \gamma} < 1 \quad \text{伝染病は消滅 } I \rightarrow I^* = 0$$

伝染病由来の死亡率 α が高すぎると $R_0 < 1$ となることに注意

解析 3

総個体密度 $N = S + I + R$ は次式に従う

$$\frac{d}{dt}(S + I + R) = \mu(K - S - I - R) - \alpha I$$

$$\frac{d}{dt}N = \mu K - \mu N - \alpha I \quad \Rightarrow \quad N(\infty) = K - \frac{\alpha I^*}{\mu}$$

伝染病由来の死亡率増加 α による総個体密度の減少は

$$\frac{\alpha I^*}{\mu} = \frac{\alpha K}{\mu + \alpha + \gamma} - \frac{\alpha}{\beta}$$

α 小: 弱毒性の伝染病では伝染病由来の死亡は軽微

α 大: 強毒性の伝染病では伝染病由来の死亡は甚大だが、
 $R_0 < 1$ となって病気が拡大しない可能性有り

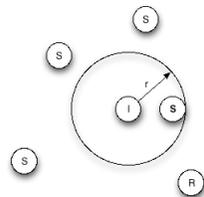
中毒性の伝染病が最も大きな人口減をもたらす

SIR 個体ベースモデル

感受性個体 S 、感染個体 I 、免疫獲得個体 R に関する IBM

アルゴリズム:

- 各個体は S, I, R の何れかの状態をとる
- 各個体は 2次元空間上に位置する
- 感染個体は半径 r 内の感受性個体を感染させる ($S \rightarrow I$)
- 感染個体は一定時間後治癒して免疫を獲得 ($I \rightarrow R$)
- 各個体は一定速度 v でランダムに移動

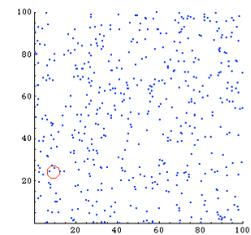
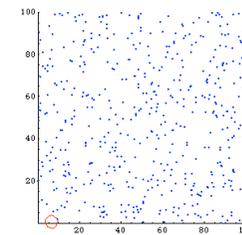
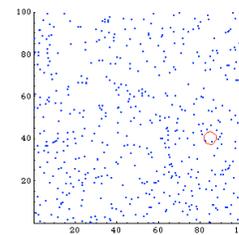


シミュレーション

$v = \text{小}$

$v = \text{中}$

$v = \text{大}$



伝染病のダイナミクスモデル

数理モデル研究の有用性

感染可能者、感染者、免疫獲得者などの個体密度変化のモデル解析

古典的 SIR モデル、拡張 SIR モデル、その他、個体ベースモデル

現実には、年齢、性別等の違いにより、感染率や死亡率などは異なる。

免疫が永続的か一時的なものか、もしくは、ワクチン接種により人工的に免疫を獲得させるなど、様々な状況をモデル化して解析することにより、効率的な公衆衛生施策への提言が可能。

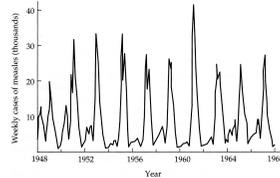
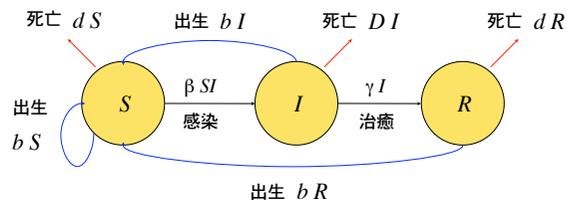


Figure 3.9. Weekly cases of measles in England and Wales, 1948-1968 prior to the introduction of mass vaccination. From Anderson and May, 1991. Bulmer 1994

予防接種が実施される以前
感染者数は 2 年周期で変動

問題 2

下記のモデルの振る舞いを調べよ。集団への新規加入(新しく生まれた子供はすべて未感染者 S)と死亡がある場合のモデルである



$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + b(S + I + R) - dS$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - DI$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - dR$$

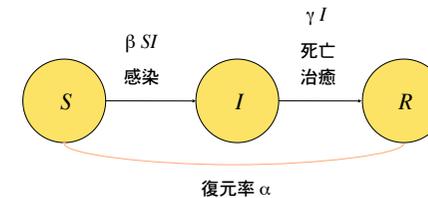
b : 出生率

d : 死亡率 (S and R)

D : 死亡率(感染者) $D > d$

問題 1

古典的な SIR モデルは、死亡や免疫獲得などで一旦系から取り除かれると二度と感染しない場合を想定している。しかし、伝染病によっては、免疫を失うなど、再び感染可能者になる場合がある(下図)。



この効果を取り入れたモデルは左のようになる。

- 1) アイソクライン法で解の振る舞いを調べよ。
 - 2) 平衡点の局所安定性を調べよ。
 - 3) 数値計算により解の振る舞いを調べよ。
- パラメータ値は適当で良い

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + \alpha R$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \alpha R$$

問題 3

講義中に紹介した、SIRモデルに人口動態を組み込んだモデルについて

$$\frac{dS}{dt} = \mu K - \beta SI - \mu S$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \mu I - \alpha I - \gamma I$$

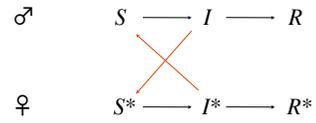
$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R$$

1) S と I に関する 2 変数連立微分方程式の平衡点を求め、局所安定性解析を行え

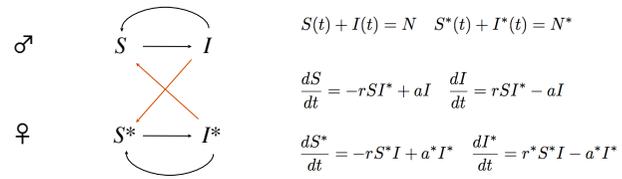
2) 新生児(全て S)に割合 p で予防接種を施す。この時、S に関する微分方程式を書き出せ。そして、伝染病を根絶するために必要な予防接種率 p を求めよ

問題 4

性行為によって伝染する性病 STD (Sexually Transmitted Diseases) のダイナミクスは様々な形態が考えられる。



最も単純な形態(下図)について S, I, S^*, I^* の振る舞いを調べよ。



$$S(t) + I(t) = N \quad S^*(t) + I^*(t) = N^*$$

$$\frac{dS}{dt} = -rSI^* + aI \quad \frac{dI}{dt} = rSI^* - aI$$

$$\frac{dS^*}{dt} = -rS^*I + a^*I^* \quad \frac{dI^*}{dt} = r^*S^*I - a^*I^*$$